

BR

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 C 103/30**

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

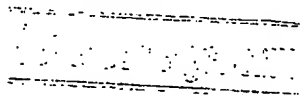
C 07 C 149/32

A 61 K 31/22

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**



**DT 26 04 560 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 26 04 560**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 04 560.3

⑬

Anmeldetag:

6. 2. 76

⑭

Offenlegungstag:

11. 8. 77

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

⑤④

Bezeichnung:

Phenylalkancarbonsäure-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦①

Anmelder:

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim

⑦②

Erfinder:

Stach, Kurt, (Verstorben) Dr., 6800 Mannheim; Bosies, Elmar, Dr.,  
6148 Heppenheim; Heerdte, Ruth, Dr.; Kühnle, Hans-Frieder, Dr.;  
Schmidt, Felix Helmut, Prof. Dr.; 6800 Mannheim

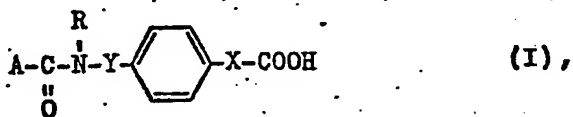
**DT 26 04 560 A 1**

**BEST AVAILABLE COPY**

P a t e n t a n s p r ü c h e

2604560

1. Phenylalkancarbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I

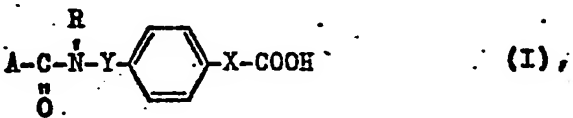


in der

- A einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Trifluor-methyl-, Alkyl-, Alkylmercapto-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkoxyalkoxy-, Alkyl-substituierte Amino-, Aryloxy- oder Alkoxy-substituierte Aryloxy-Gruppen substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Arylvinylrest, Aryloxyalkyl- oder Arylthioalkylrest oder ein gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen substituiertes heterocyclisches Ringsystem,
- Y einen Valenzstrich oder eine gegebenenfalls verzweigte niedere Alkylengruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen,
- X eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wobei zwischen dem Benzolring und der Carboxylgruppe mindestens 2 Kohlenstoffatome stehen müssen und
- R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide.

2. Verfahren zur Herstellung von Phenylalkancarbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I



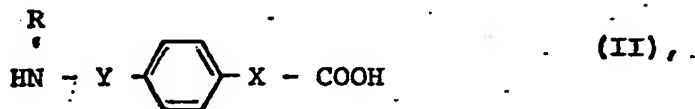
709832/0997

in der

- A einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Trifluor-methyl-, Alkyl-, Alkylmercapto-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkoxyalkoxy-, Alkyl-substituierte Amino-, Aryloxy- oder Alkoxy-substituierte Aryloxy-Gruppen substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Arylvinylrest, Aryloxyalkyl- oder Arylthioalkylrest oder ein gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen substituiertes heterocyclisches Ringsystem,
- Y einen Valenzstrich oder eine gegebenenfalls verzweigte niedere Alkylengruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen,
- X eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wobei zwischen dem Benzolring und der Carboxylgruppe mindestens 2 Kohlenstoffatome stehen müssen und
- R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen, Estern und Amiden, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) ein Amin der allgemeinen Formel II



in der

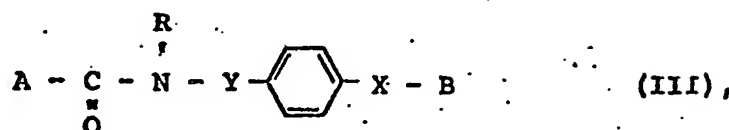
Y, X und R die oben aufgeführten Bedeutungen haben, oder dessen Säurederivate,

mit einem reaktiven Säurederivat der Säure A-COOH umgesetzt, wobei A eine der oben angegebenen Bedeutungen hat, oder

3

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III

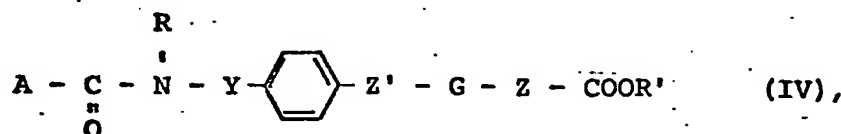
2604560



in der

A, Y, R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen in die Carboxylgruppe überführbaren Rest darstellt, oxidiert, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



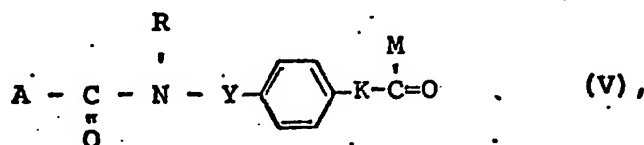
in welcher

A, R und Y die oben aufgeführten Bedeutungen haben, Z eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Z' gleich Z oder einen Valenzstrich, R' Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und G die  $\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}$ -Gruppe oder die  $\underset{\text{L}}{\underset{|}{\text{CH}}}$ -Gruppe bedeuten,

wobei L die Hydroxygruppe oder Halogen darstellt,

reduziert, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



709832/0997

in der

4

A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
M Wasserstoff oder niederes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoff-  
atomen, und K einen Valenzstrich oder eine geradkettige  
oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylen-  
kette mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellen,  
mit einer reaktiven Methylenkomponente der allgemeinen  
Formel VI



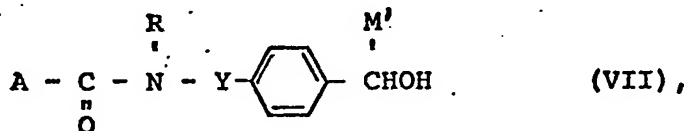
in der

P Wasserstoff, Alkalimetall, niederes Alkyl oder  
eine Acylgruppe und Q Wasserstoff, die Nitril-  
gruppe, niederes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen,  
oder den Rest -COOP, in dem P die oben angegebene  
Bedeutung hat, darstellen,

umsetzt, wobei gegebenenfalls die erhaltene ungesättigte Ver-  
bindung anschließend verseift, decarboxyliert oder hydriert  
wird, oder

für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I eine gerad-  
kettige oder verzweigte, gesättigte Alkylenkette mit  
2-4 Kohlenstoffatomen darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der

A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
und M' Wasserstoff oder niederes Alkyl mit 1-2 Kohlen-  
stoffatomen bedeuten,

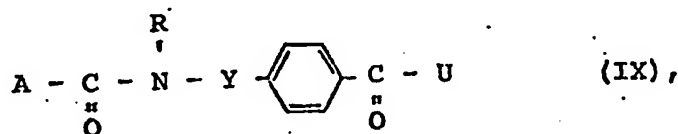
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in der

Hal Halogen bedeutet, umgesetzt oder

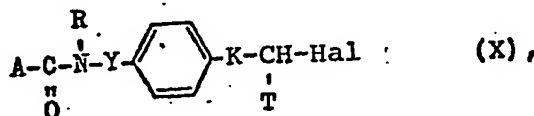
- f) für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I eine geradkettige, gesättigte Alkylkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt, ein Keton der allgemeinen Formel IX



in der

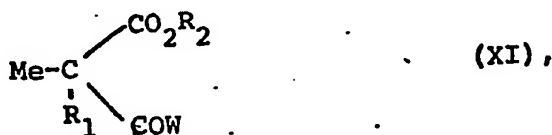
A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und U eine Alkylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt, unter den Bedingungen der "Willgerodt-Kindler-Synthese" umgesetzt, oder

- g) eine Halogenverbindung der allgemeinen Formel X



in der

A, R, Y, K und Hal die oben angegebenen Bedeutungen haben und T Wasserstoff oder niedriges Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen sein kann, mit einer reaktiven Methylenkomponente der allgemeinen Formel XI



709832/0997

wobei

$R_2$  niederes Alkyl,  $R_1$  Wasserstoff oder niedriges Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Me Alkali- oder Erdalkalimetalle und W den Rest  $OR_2$  oder die Methylgruppe darstellen, umgesetzt, verseift und gegebenenfalls decarboxyliert

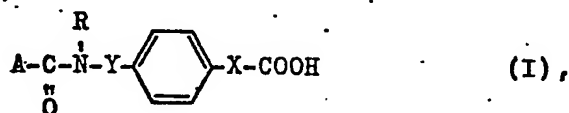
und anschließend gegebenenfalls die erhaltenen Säurederivate der allgemeinen Formel I in die freie Säure oder gewünschtenfalls die erhaltene freie Säure der allgemeinen Formel I verestert, in ein Amid oder in physiologisch verträgliche Säureadditionsalze überführt.

3. Verwendung von Phenylalkancarbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln mit hypoglykämischer und/oder hypolipidaemischer Wirkung.
4. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Phenylalkancarbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I.

7

Phenylalkancarbonsäure-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Phenylalkancarbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



in der

- A einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl-, Alkyl-, Alkylmercapto-, Alkoxy-, Alkenyloxy-, Alkoxyalkoxy-, Alkyl-substituierte Amino-, Aryloxy- oder Alkoxy-substituierte Aryloxy-Gruppen substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Arylvinylrest, Aryloxyalkyl- oder Arylthioalkylrest oder ein gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen substituiertes heterocyclisches Ringsystem,
- Y einen Valenzstrich oder eine gegebenenfalls verzweigte niedere Alkylengruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen,
- X eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wobei zwischen dem Benzolring und der Carboxylgruppe mindestens 2 Kohlenstoffatome stehen müssen und
- R Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten,

deren physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide, Verfahren zur Herstellung derselben, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit hypoglykaemischer und/oder hypolipidaemischer Wirkung.

709832/0997



Unter "Alkyl-" und "Alkoxy-" sind in allen Fällen gerädkettige oder verzweigte Reste mit 1-5 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Vorzugsweise finden bei dem gerädkettigen Alkylrest die Methylgruppe, bei dem verzweigten Alkylrest die tert. Butylgruppe und bei dem Alkylmercaptorest die Methylmercaptogruppierung Verwendung. Alkyl-substituiertes Amino soll insbesondere Dimethylamino sein. Unter dem Alkenyloxyrest versteht man einen Rest mit 2-5 Kohlenstoffatomen, vor allem den Allyloxyrest, unter Aryloxyrest vorzugsweise die Phenoxygruppe und unter Alkoxy-alkoxyrest einen Rest mit 2-5 Kohlenstoffatomen, insbesondere die Methoxyäthoxygruppierung. Unter Arylrest versteht man Aromaten mit 6-10 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Naphthyl- und Phenylrest.

Aralkyl soll vor allem den  $\alpha$ -Phenyläthyl-, den durch tert.-Butyl- und/oder Hydroxygruppen substituierten  $\beta$ -Phenyläthyl- sowie den Fluorenyl-(9)-methyl-Rest, Arylvinyl eine gegebenenfalls durch Halogen und/oder Alkoxy substituierte Styrylgruppe bedeuten. Als Aryloxyalkyl- bzw. Arylthioalkylrest finden vorzugsweise der Phenoxy- bzw. Phenylthio-methylrest Verwendung.

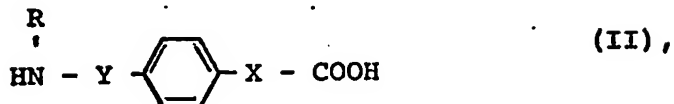
Das gegebenenfalls substituierte heterocyclische Ringsystem soll vorzugsweise den Thienyl-, Pyrazolyl-, Isoxazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Chromanyl-, Chinolyl-, Indolyl-, Benzoxazolyl- oder den gegebenenfalls partiell hydrierten Benzofuranylrest darstellen.

Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor und Brom.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide besitzen überraschend ausgeprägte hypoglykaemische und/oder hypolipidaemische Wirksamkeit.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, vorzugsweise indem man

a) ein Amin der allgemeinen Formel II.

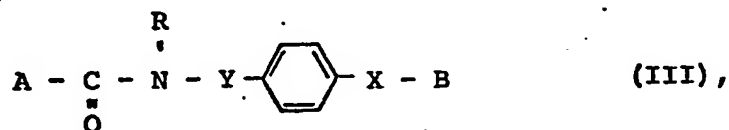


in der

Y, X und R die oben aufgeführten Bedeutungen haben,  
oder dessen Säurederivate,

mit einem reaktiven Säurederivat der Säure A-COOH umgesetzt,  
wobei A eine der oben angegebenen Bedeutungen hat, oder

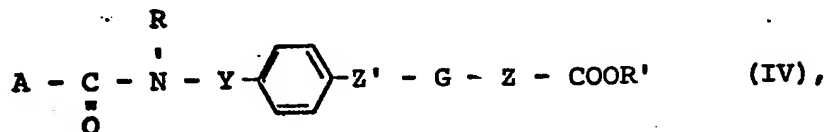
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der

A, Y, R und X die oben angegebenen Bedeutungen  
haben und B einen in die Carboxylgruppe überführ-  
baren Rest darstellt, oxidiert, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher

A, R und Y die oben aufgeführten Bedeutungen haben,  
Z eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder

10

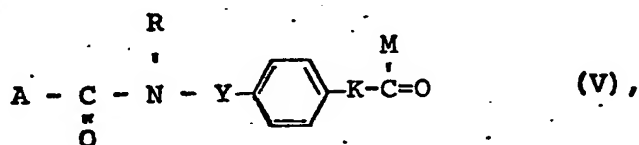
ungesättigte Alkylenkette mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Z' gleich Z oder einen Valenzstrich, R' Wasserstoff oder eine Alkylgruppe und G die  $\text{-C-}$ -Gruppe oder die  $\text{-CH-}$ -Gruppe bedeuten,

$$\begin{array}{ccc} \text{O} & & \text{L} \\ | & & | \end{array}$$

wobei L die Hydroxygruppe oder Halogen darstellt,

reduziert, oder

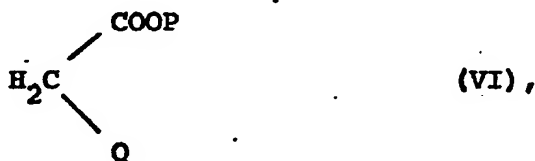
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der

A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, M Wasserstoff oder niederes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, und K einen Valenzstrich oder eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen darstellen,

mit einer reaktiven Methylenkomponente der allgemeinen Formel VI



in der

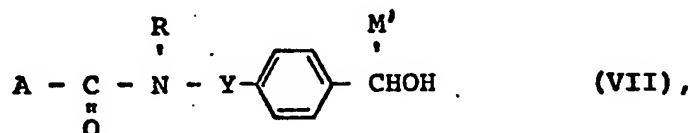
P Wasserstoff, Alkalimetall, niederes Alkyl oder eine Acylgruppe und Q Wasserstoff, die Nitrilgruppe, niederes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, oder den Rest  $\text{-COOP}$ , in dem P die oben angegebene Bedeutung hat, darstellen,

umsetzt, wobei gegebenenfalls die erhaltene ungesättigte Verbindung anschließend verseift, decarboxyliert oder hydriert wird, oder

- 8 -

11

- e) für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte Alkylenkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der

A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und M' Wasserstoff oder niederes Alkyl mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

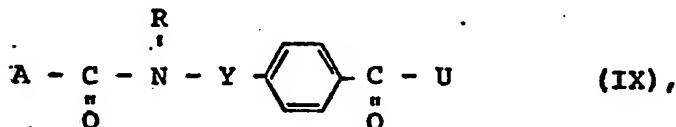
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in der

Hal Halogen bedeutet, umgesetzt oder

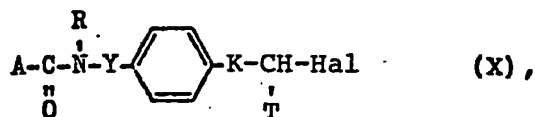
- f) für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I eine geradkettige, gesättigte Alkylenkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt, ein Keton der allgemeinen Formel IX



in der

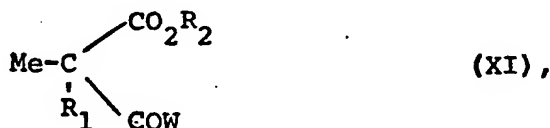
A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und U eine Alkylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen darstellt, unter den Bedingungen der "Willgeröd-Kindler-Synthese" umgesetzt, oder

g) eine Halogenverbindung der allgemeinen Formel X



in der

A, R, Y, K und Hal die oben angegebenen Bedeutungen haben und T Wasserstoff oder niedriges Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen sein kann, mit einer reaktiven Methylenkomponente der allgemeinen Formel XI



wobei

R<sub>2</sub> niederes Alkyl, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder niedriges Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Me Alkali- oder Erdalkalimetalle und W den Rest OR<sub>2</sub> oder die Methylgruppe darstellen, umgesetzt, verseift und gegebenenfalls decarboxyliert

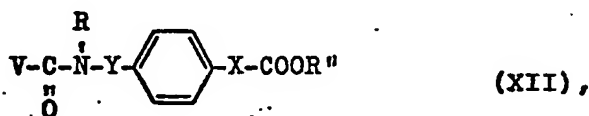
und anschließend gegebenenfalls die erhaltenen Säurederivate der allgemeinen Formel I in die freie Säure oder gewünschtenfalls die erhaltene freie Säure der allgemeinen Formel I verestert, in ein Amid oder in physiologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt.

Bei Verfahren a) finden als reaktive Säurederivate der Säure A-COOH vor allem Säurechloride Verwendung, die in üblicher Weise durch Umsetzung der Carbonsäure mit Thionylchlorid erhalten werden können. Ebenso gut können aber auch deren Ester, Azide, Anhydride oder gemischte Anhydride eingesetzt werden. Die Reaktion mit dem Zwischenprodukt der allgemeinen Formel II kann nach "Schotten-Baumann" vorgenommen werden. Will man unter wasserfreien Bedingungen arbeiten, werden vorzugsweise absolutes Pyridin oder Methylenchlorid mit einem Zusatz an einem tert. Amin (wie z.B. Triäthylamin) verwendet. Anstelle der freien Aminoverbindung kann man auch deren Salze einsetzen.

13

Als Säurederivate der Verbindungen der allgemeinen Formel II kommen die Ester, vor allem die Methyl- und Äthylester, Nitrile, Säureamide oder Säureanhydride in Frage, die dann gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden in die gewünschte freie Carboxylgruppe, die Ester- oder Amidgruppe, überführt werden können.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind neu und können z.B. durch Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel XII



in der

Y, R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und R'' Wasserstoff oder niedriges Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Äthyl und V einen Aryl-, niederen Alkyl- oder Alkoxy-Rest bedeuten soll,

in saurem oder alkalischem Medium hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XII mit V niederes Alkyl und Alkoxy sind neu und besitzen wie die Verbindungen der allgemeinen Formel I hypoglykaemische und/oder hypolipidaemische Wirkung.

Als oxidierbare Gruppe B in Substanzen der allgemeinen Formel III kommen vorzugsweise Hydroxymethyl-, Aminomethyl- und Formylgruppen oder deren funktionelle Derivate in Frage, die mit den üblichen Oxidationsmitteln, wie z.B. Permanganaten oder Dichromaten, im Falle der Formylgruppe auch mit Luftsauerstoff, leicht zur Carboxylgruppe oxidiert werden können.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, die als Ausgangsverbindungen in Verfahren b) verwendet werden, sind neu und besitzen als Vorstufen der Verbindungen der allgemeinen Formel I ebenfalls hypoglykaemische und/oder hypolipidaemische Wirksamkeit. Sie werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, insbesondere analog Verfahren a), wobei statt der Säure der allgemeinen Formel II die entsprechende Verbindung mit der oxidierbaren Gruppe B eingesetzt wird. Selbstverständlich können

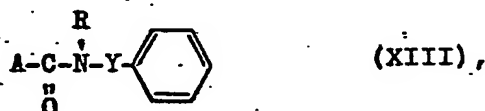
709832/0997

:/.

14

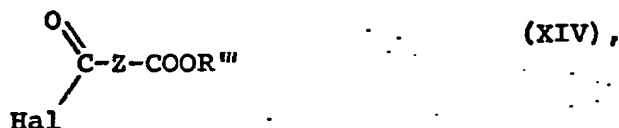
aber auch umgekehrt Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säurederivate wie z.B. Ester, Säurehalogenide und Säureamide in Verbindungen der allgemeinen Formel III durch Reduktion überführt werden.

Die beim Verfahren c) als Ausgangsmaterial verwendeten Ketocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV kann man für den Fall, daß Z' einen Valenzstrich bedeutet, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII



in der

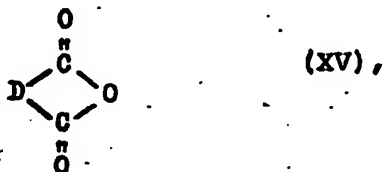
A, R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Säureesterchlorid der allgemeinen Formel XIV



worin

Hal Chlor oder Brom, Z eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-7 Kohlenstoffatomen und R''' niedriges Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Äthyl, bedeuten,

nach Friedel-Crafts-Bedingungen in an sich bekannter Weise darstellen. Die so anfallenden Ester können anschließend zur Säure verseift werden. Anstelle eines Säureesterchlorids kann man gegebenenfalls auch ein Säureanhydrid der allgemeinen Formel XV



in der

15

D eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-7 Kohlenstoffatomen sein soll, einsetzen.

Für den Fall, daß Z' nicht gleich Valenzstrich ist, kann man die als Ausgangsmaterial bei Verfahren c) eingesetzten Ketocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (IV) nach an sich bekannten Methoden, wie z.B. der Claisen'schen-Esterkondensation darstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV, die als Ausgangsverbindungen in Verfahren c) verwendet werden, sind neu und besitzen ebenfalls hypoglykämische und/oder hypolipidämische Wirksamkeit.

Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit G = Ketogruppe kann z.B. mit Hilfe von Zink/Salzsäure im Sinne einer "Clemmensen-Reduktion" oder nach "Wolff-Kishner" mit Hydrazin/Alkali vorgenommen werden. Vorzugsweise wird sie jedoch katalytisch in Gegenwart von Edelmetallen wie z.B. Palladium oder Platin durchgeführt. Das bevorzugte Lösungsmittel ist in diesem Fall ein niedriger Alkohol. Es kann auch in Eisessig, dem eine Spur Schwefel- oder Perchlorsäure oder molare Mengen Salzsäure beigelegt wurde, gearbeitet werden. Die Reaktionstemperatur liegt bei 20-60°C, der Druck zwischen 1 und 10 at. Wasserstoff.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit G =  $\begin{matrix} -CH- \\ | \\ OH \end{matrix}$  lassen sich

z.B. durch Reduktion der entsprechenden Ketoderivate herstellen. Die Reduktion kann katalytisch in Gegenwart von Edelmetallen, wie z.B. Palladium oder Platin durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel finden auch komplexe Metallhydride Verwendung. Vorzugsweise wird Natriumborhydrid eingesetzt. In diesem Fall kann die Umsetzung in einem Alkohol, insbesondere Methanol, oder auch in wässrig alkalischem Medium durchgeführt werden. Aus den Hydroxyverbindungen lassen sich die Halogenderivate nach allgemein bekannten Methoden darstellen. Die Reduktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel I läßt sich unter den oben angegebenen Bedingungen durchführen (G = Ketogruppe).



Die Umsetzungen nach Verfahren d) werden unter den allgemein bekannten Reaktionsbedingungen der "Perkin-Reaktion" bzw. der "Knoevenagel-Reaktion" durchgeführt. Die nach der Variante nach "Cope" dargestellten Säurederivate werden anschließend unter Decarboxylierung zur Säure verseift. Unter niederes Alkyl des Substituenten P versteht man Alkylgruppen mit 1-5 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl- und Äthylgruppen. Die so hergestellten Zimtsäurederivate können dann z.B. katalytisch mit Palladium oder Platin zu den gesättigten Verbindungen hydriert werden.

Die bei Verfahren e) eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich durch Reduktion der entsprechenden Oxo-Derivate herstellen. Als Reduktionsmittel werden komplexe Metallhydride, vorzugsweise Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Wasserstoff in Gegenwart von Palladium oder Platin eingesetzt. Die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII wird in stark saurem Medium, wie z.B. 90 %iger Schwefelsäure, durchgeführt. Unter Hal versteht man insbesondere Chlor.

Die bei Verfahren f) eingesetzten Ketone der allgemeinen Formel IX lassen sich leicht durch Acylierung nach "Friedel-Crafts" darstellen. Das bei der "Willgerodt-Kindler-Synthese" anfallende Thiomorpholid wird vorzugsweise in alkalischem Medium verseift.

Die Umsetzung nach Verfahren g) wird nach der an sich bekannten Methode der Alkylierung von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen durchgeführt. Unter der niederen Alkylgruppe des Substituenten  $R_2$  versteht man Alkylgruppen mit 1-5 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl und Äthyl.

Die bei den oben aufgeführten Verfahren als Zwischenprodukte auftretenden Ester können isoliert oder gegebenenfalls direkt zu den entsprechenden Carbonsäuren verseift werden. Umgekehrt können die erhaltenen Carbonsäuren wieder nach an sich bekannten Methoden zu den gewünschten Estern umgesetzt werden.

Verseifungen der Ester, Nitrile, Amide etc. werden vorzugsweise in alkalischem Medium durchgeführt. 709832/0997

Fuer eine eventuelle Veresterung der Carboxylgruppe eignen sich prinzipiell alle Alkohole. Bevorzugt sind die niederen einwertigen Alkohole wie Methanol, Aethanol oder Propanol sowie mehrwertige Alkohole, z.B. Glykol, oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen wie Aethanolamin oder Glykolaether.

Die erfindungsgemäßen Amide der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden aus den Carbonsäuren oder ihren reaktiven Derivaten durch Umsetzung mit Aminen hergestellt werden. Als Aminkomponenten kommen z.B. Ammoniak, Alkylamine, Dialkylamine etc. in Frage; bevorzugt sind jedoch Aminosäuren, wie p-Aminobenzoesäure, Anthranilsäure, Phenylalanin und  $\beta$ -Alanin.

Als physiologisch unbedenkliche Salze kommen insbesondere Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze, sowie Salze mit blutzuckersenkend wirksamen basischen Verbindungen, vornehmlich Biguaniden, infrage. Die Herstellung dieser Salze erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit den entsprechenden freien Basen oder Carbonaten.

Als erfindungsgemäße blutzuckersenkende und/oder antihyperlipidaemische Zubereitungen kommen alle üblichen oralen und parenteralen Applikationsformen infrage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen, Tropfen, Suppositorien etc. Zu diesem Zweck vermischt man den Wirkstoff mit festen oder fluessigen Traegerstoffen und bringt sie anschließend in die gewünschte Form. Feste Traegerstoffe sind z.B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeure, hoeher-molekulare Fettsaeuren (wie Stearinsaeure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Fuer die orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Sueßstoffe enthalten. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung,

welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Acetat- oder Tartrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthyldiamin-tetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

B e i s p i e l . 1

$\beta$ -[4-[2-(6-Chlor-chroman-2-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propion-  
säure

Zu einer Lösung von 3,1 g  $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propion-  
säureäthylester-hydrochlorid in 24 ml 1n Natronlauge gibt man bei  
0°C eine Lösung von 2,8 g 6-Chlor-chroman-2-carbonsäurechlorid  
in 20 ml Methylenchlorid. Man läßt 3 Stunden bei 20°C nach-  
rühren, säuert mit 2n Salzsäure an und schüttelt die abgetrennte  
organische Phase mit Natriumbicarbonatlösung aus. Die Methylen-  
chloridlösung wird eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml Äthanol/  
20 ml 1n Natronlauge 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach  
dem Abdampfen des Äthanol extrahiert man mit Äther und säuert  
die wässrige Phase an. Der Niederschlag wird aus Isopropanol  
umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g  $\hat{=}$  52 %. Fp.: 128-130°C.

Das als Ausgangsprodukt verwendete  $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-  
propionsäureäthylester-hydrochlorid wird wie folgt hergestellt:

Variante I:

4-(2-Acetamidoäthyl)-benzoesäure wird über ein gemischtes An-  
hydrid mit Natriumborhydrid zum 4-(2-Acetamidoäthyl)-benzyl-  
alkohol (Fp. 72-73°C) reduziert und dann mit aktiviertem Braun-  
stein zum 4-(2-Acetamidoäthyl)-benzaldehyd (Fp: 81-83°C) oxi-  
diert. Anschließende Umsetzung mit Malonsäure ergibt die 4-(2-  
Acetamidoäthyl)-zimtsäure (Fp: 206-208°C), die zur  $\beta$ -[4-(2-Acet-  
amidoäthyl)-phenyl]-propionsäure (Fp. 132-133°C) hydriert wird.  
Dann wird sauer verseift und direkt mit Äthanol zum  $\beta$ -[4-(2-Amino-  
äthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorid (Fp: 165-167°C)  
umgesetzt.

Variante II:

N-Acetyl-phenäthylamin setzt man mit Malonsäureäthylesterchlorid.  
zum  $\beta$ -Oxo- $\beta$ -[4-(2-Acetamido-äthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester

(Fp: 89-92°C) um, reduziert zum  $\beta$ -[4-(2-Acetamidoäthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester (Fp: 96-98°C), verseift alkalisch zur  $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propionsäure (Fp: 270-272°C) und verestert dann zum gewünschten Äthylesterhydrochlorid.

In analoger Weise erhält man

1. durch Umsetzung des  $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorids mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden die folgenden Verbindungen:

a)  $\beta$ -[4-[2-(4-Chlor-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp: 171-173°C nach Umfällen

b)  $\beta$ -[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp: 113-115°C aus Toluol

c)  $\beta$ -[4-[2-(2-Butoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp: 86-88°C aus Essigester

d)  $\beta$ -[4-[2-(2-Methylmercapto-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp: 135-136°C aus Methanol

e)  $\beta$ -[4-[2-(2-Methoxy-5-methyl-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp: 97-99°C aus Toluol

f)  $\beta$ -4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 118-120°C aus Essigester

g)  $\beta$ -4-[2-(2-Amyloxy-5-chlor-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 91-93°C aus Essigester

h)  $\beta$ -4-[2-(2-Allyloxy-5-chlor-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 118-120°C aus Toluol

i)  $\beta$ -4-[2-(5-Fluor-2-methoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 126-128°C aus Isopropanol

j)  $\beta$ -4-[2-(5-Chlor-2-phenoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 102-105°C aus Isopropanol

Die Verbindung enthaelt 1,5 Mol Kristallwasser

k)  $\beta$ -4-[2-(2,5-Dichlor-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 189-191°C aus Methanol

l)  $\beta$ -4-[2-(2,5-Dimethoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl-propionsaeure

---

Fp: 77-79°C aus Isopropanol/Toluol

m)  $\beta$ -4-[2-(3,5-Dichlor-2-methoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl-propion-  
saure

---

Fp: 108-110°C aus Isopropanol/Wasser

- n)  $\beta$ -<4-[2-(2-Phenylpropionamido)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 124-126°C aus Isopropanol

- o)  $\beta$ -<4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-cinnamoyl)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 144-145°C aus Isopropanol/Wasser

- p)  $\beta$ -<4-[2-(5-Chlor-3-methoxy-thenoyl-(2)-amino)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 123-124°C aus Isopropanol

- q)  $\beta$ -<4-(2-Nicotinoylamino-aethyl)-phenyl>-propionsaeure

Fp: 180°C aus Isopropanol/Wasser

- r)  $\beta$ -<4-[2-(5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[b]furoyl-(7)-amino)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 145°C aus Isopropanol

- s)  $\beta$ -<4-[2-(4-Methylindol-2-carboxamido)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 168-170°C aus Methanol.

2. durch Umsetzung von  $\gamma$ -<4-(2-Amino-aethyl)-phenyl>-buttersaeure-aethylester-hydrochlorid mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid:

- a)  $\beta$ -<4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl>-buttersaeure

Fp: 107-109°C aus Benzol

- b)  $\gamma$ -4-[(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-methyl]-phenyl-buttersaeure  
(Na-Salz)  
Fp: 127-130°C

Die Saeure wurde in Form ihres Na-Salzes isoliert. Das hierzu als Ausgangsprodukt verwendete  $\gamma$ -[(4-Aminomethyl)-phenyl]-buttersaeureaethylester-hydrochlorid wird wie folgt dargestellt:

$\gamma$ -Phenylbuttersaeureaethylester wird zum  $\gamma$ -(4-Chlormethyl-phenyl)-buttersaeureaethylester (Kp<sub>0,01</sub> : 123-125°C) chlormethyliert und hieraus mit Hilfe der Gabriel-Synthese das  $\gamma$ -[(4-Aminomethyl)-phenyl]-buttersaeureaethylester-hydrochlorid (Fp: 152-155°C) gewonnen.

3. durch Umsetzung von  $\delta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-valeriansäureäthylester-hydrochlorid (Fp: 148-152°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid:

$\delta$ -4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl-valeriansaeure

Fp: 95-97°C aus Benzol/Isopropanol

4. durch Umsetzung von  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -[4-(2-aminoäthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorid (Öl) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid:

$\alpha$ -Methyl- $\beta$ -[4-[2-(5-chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp: 109-113°C aus verdünnter Essigsäure

Herstellung des Hydrochlorids:

$\alpha$ -Methyl-4-(2-acetamido-äthyl)-zimtsäure (Fp: 145-149°C) wird zur  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -[4-(2-acetamido-äthyl)-phenyl]-propionsäure (Öl) hydriert, dann zum Hydrochlorid der  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propionsäure verseift und anschließend zum gewünschten Äthylesterhydrochlorid umgesetzt.



5. durch Umsetzung von  $\beta$ -(4-Amino-phenyl)-propionsäureäthylester-hydrochlorid mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid die  $\beta$ -[4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-phenyl]-propionsäure  
Fp: 188-190°C aus Äthanol

6. durch Umsetzung von  $\beta$ -[4-(2-Aminopropyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorid (Fp: 115-117°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid  
 $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-propyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 125-126°C aus Isopropanol/Wasser

#### Herstellung des Hydrochlorids:

N-Acetyl-4-acetyl-amphetamin (Fp: 99-100°C) wird zur 4-(2-Acetamido-propyl)-benzoesäure (Fp: 207-208°C) oxidiert, daraus durch Reduktion der 4-(2-Acetamido-propyl)-benzylalkohol (Öl) erhalten, der dann zum 4-(2-Acetamido-propyl)-benzaldehyd (Fp: 84-86°C) oxidiert wird. Durch Kondensation mit Malonsäure erhält man die 4-(2-Acetamido-propyl)-zimtsäure (Fp: 207-208°C), die dann zur  $\beta$ -[4-(2-Acetamido-propyl)-phenyl]-propionsäure (Fp.: 93-96°C) hydriert wird. Anschließend saure Hydrolyse ergibt das Hydrochlorid der  $\beta$ -[4-(2-Aminopropyl)-phenyl]-propionsäure, das zum oben genannten Äthylester-hydrochlorid verestert wird.

7. durch Umsetzung von  $\alpha$ -Methyl-4-(2-aminoäthyl)-zimtsäure-äthylester-hydrochlorid (Fp: 270°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid  
 $\alpha$ -Methyl-4-[2-(5-chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-zimtsäure  
Fp: 188-191°C aus Äthanol.

8. durch Umsetzung von  $\beta$ -<4-/2-(N-Methyl-amino)-äthyl\_7-phenyl>-propionsäureäthylester-hydrochlorid (Fp: 162-164°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid  
 $\beta$ -<4-/2-(N-Methyl-5-chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl\_7-phenyl>-propionsäure  
Fp. 152-153°C aus Toluol

Herstellung des Hydrochlorids:

4-/2-(N-Methyl-acetamido)-äthyl\_7-acetophenon wird zur 4-/2-(N-Methyl-acetamido)-äthyl\_7-benzoesäure (Fp. 149-151°C) umgesetzt, zum 4-/2-(N-Methyl-acetamido)-äthyl\_7-benzylalkohol (Öl) reduziert und dann zum 4-/2-(N-Methyl-acetamido)-äthyl\_7-benzaldehyd (Fp: 54-59°C) oxidiert. Nach Kondensation mit Malonsäure erhält man die 4-/2-(N-Methyl-acetamido)-äthyl\_7-zimtsäure (Fp: 157-158°C), die zur  $\beta$ -<4-/2-(N-Methyl-acetamido)-äthyl\_7-phenyl>-propionsäure (Fp: 133-134°C) hydriert wird. Nach Hydrolyse erhält man das Hydrochlorid der  $\beta$ -<4-/2-(N-Methyl-amino)-äthyl\_7-phenyl>-propionsäure (Fp: 211-212°C) und daraus durch Veresterung das oben angegebene Äthylester-hydrochlorid.

9. durch Umsetzung von  $\beta$ -<4-(Aminomethyl)-phenyl\_7-propionsäure-äthylester-hydrochlorid (Fp: 192-193°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid  
 $\beta$ -<4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido-methyl)-phenyl\_7-propionsäure  
Fp: 152-153°C aus Isopropanol.

Herstellung des Hydrochlorids:

4-Cyan-zimtsäure wird zum  $\beta$ -<4-(Aminomethyl)-phenyl\_7-propionsäure-hydrochlorid (Fp: 210-212°C) reduziert und dann zum oben angegebenen Äthylester-hydrochlorid verestert.

10. durch Umsetzung von  $\gamma$ -[4-(2-Amino-äthyl)-phenyl]-but-2-ensäure-äthylester-hydrochlorid mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid

a)  $\gamma$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-Benzamido)-äthyl]-phenyl]-but-2-ensäure

Fp. 180-183°C (umgefällt)

11. durch Umsetzung von  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -[4-(2-Amino-äthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorid mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid

a)  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-Benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Fp. 138-141°C aus Essigester

Das hierzu als Ausgangsmaterial verwendete  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -[4-(2-Amino-äthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorid (Fp. 113-117°C) wird wie folgt dargestellt:

N-Acetyl-phenaethylamin setzt man mit Dimethylmalonsäuremethylester-chlorid nach Friedel-Crafts zum  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -oxo- $\beta$ -[4-(2-acetamido-aethyl)-phenyl]-propionsäuremethylester ( $K_{p0,1}$  : 215-220°C) um, reduziert ueber die Stufe des  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -[4-(2-acet-amido-aethyl)-phenyl]-propionsäuremethylesters (Fp: 120-123°C) zum  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -[4-(2-acetamido-aethyl)-phenyl]-propionsäuremethylester ( $K_{p0,1}$  : 180-190°C), verseift zum  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propionsäure-hydrochlorid (Fp: 230-235°C) und verestert dann zum gewünschten Äthylester-hydrochlorid.

12. durch Umsetzung von 6-[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-hexansäure-äthylester-hydrochlorid (Fp: 182-185°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid

6-[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-Benzamido)-äthyl]-phenyl]-hexansäure

Fp: 36°C aus Toluol

Herstellung des Hydrochlorids:

2604560

N-Acetylphenäthylamin wird mit Adipinsäuremethylesterchlorid ( $Kp_{17}$  : 113-116°C) nach Friedel-Crafts zum 6-Oxo-6-[4-(2-Acetamido-äthyl)-phenyl]-hexansäuremethylester (Öl) umgesetzt und dann zum 6-[4-(2-Acetamido-äthyl)-phenyl]-hexansäuremethylester (Öl) reduziert. Nach alkalischer Hydrolyse (Fp. der Aminosäure : 200-205°C) und anschließender Veresterung mit Äthanol erhält man das oben angegebene Äthylester-hydrochlorid.

13. durch Umsetzung von 6-[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-hexansäure-äthylester-hydrochlorid mit 4-Chlor-benzoylchlorid

6-<4-[2-(4-Chlor-benzamido)-äthyl]-phenyl>-hexansäure

Fp: 140-143°C aus Äthanol/Diäthyläther

14. durch Umsetzung von 7-[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-heptansäure-äthylester-hydrochlorid (Fp: 137-139°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid

7-<4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl>-heptansäure

Fp: 103-106°C aus Diäthyläther

Herstellung des Hydrochlorids:

N-Acetylphenäthylamin wird mit dem Säurechlorid des Heptandisäure-monomethylesters ( $Kp_{17}$  : 125-128°C) nach Friedel-Crafts zum 7-Oxo-7-[4-(2-Acetamidoäthyl)-phenyl]-heptansäuremethylester (Öl) umgesetzt, zur entsprechenden Carbonsäure (Fp: 97-100°C) verseift und dann zur 7-[4-(2-Acetamido-äthyl)-phenyl]-heptansäure (Fp: 108-110°C) reduziert. Nach alkalischer Hydrolyse und anschließender Veresterung mit Äthanol erhält man das oben angegebene Äthylesterhydrochlorid.

15. durch Umsetzung von 7-[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-heptansäure-äthylester-hydrochlorid mit 4-Chlor-benzoylchlorid

7-[4-[2-(4-Chlor-benzamido)-äthyl]-phenyl]-heptansäure

Fp: 145-148°C aus Diäthyläther

16. durch Umsetzung von 9-[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-nonansäure-äthylester-hydrochlorid (Fp: 135-138°C) mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid

9-[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-nonansäure

Fp: 97-100°C aus Essigester

Herstellung des Hydrochlorids:

N-Acetylphenäthylamin wird mit dem Säurechlorid des Nonandisäure-monomethylesters ( $K_{p12}$  : 148-150°C) nach Friedel-Crafts zum 9-Oxo-9-[4-(2-Acetamido-äthyl)-phenyl]-nonansäuremethylester (Öl) umgesetzt, zur entsprechenden Carbonsäure (Fp: 106-108°C) verseift und dann zur 9-[4-(2-Acetamido-äthyl)-phenyl]-nonansäure (Fp: 115-118°C) reduziert. Nach alkalischer Hydrolyse und anschließender Veresterung mit Äthanol erhält man das oben angegebene Äthylester-hydrochlorid.

### B e i s p i e l    2

4-[2-(4-Chlor-benzamido)-äthyl]-7-zimtsäure

Zu einer Lösung von 4,9 g 4-[2-Aminoäthyl]-7-zimtsäure-hydrochlorid (Fp >300°C) in 22 ml 1n Natronlauge gibt man 30 ml Aceton und dann tropfenweise eine Lösung von 3,75 g 4-Chlor-benzoylchlorid in 15 ml Aceton und weitere 22 ml 1n Natronlauge. Man läßt 2 Stunden bei 20°C weiterrühren, säuert an, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Äthanol um.

Ausbeute: 4,32 g  $\hat{=}$  61 %. Fp: 253-255°C.

$\beta$ -4-(2-Phenylmercapto-acetamido-äthyl)-phenyl 7-propionsäure

Zu einer Lösung von 3,5 g  $\beta$ -4-(2-Aminoäthyl)-phenyl 7-propionsäure-äthylester und 1,6 g Triäthylamin in 30 ml absolutem Methylenchlorid gibt man bei 0°C tropfenweise eine Lösung von 2,9 g Phenylmercaptoacetylchlorid in 40 ml absolutem Methylenchlorid. Nach 30 Minuten bei 0°C und 2 Stunden bei 20°C wird mit Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingengt. Den Rückstand (6,0 g) kocht man in einer Lösung von 1,3 g Natriumhydroxid in 50 ml Äthanol 1 Stunde auf dem Wasserbad. Das ausgefallene Natriumsalz saugt man ab, löst es in Wasser und fällt die Säure durch Zugabe von Salzsäure aus. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,3 g = 67 %. Fp: 119-122°C.

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung des  $\beta$ -4-(2-Aminoäthyl)-phenyl 7-propionsäureäthylesters mit den entsprechenden Säurechloriden

a)  $\beta$ -4-(2-Phenoxy-acetamido-äthyl)-phenyl 7-propionsäure

Fp: 140-141°C aus Isopropanol

b)  $\beta$ -4-(2-(6-Chlor-chinolin-8-carboxamido)-äthyl 7-phenyl - propionsäure

Fp: 210-212°C nach Umfällen

Beispiel 4 $\beta$ -4-(2-(5-Brom-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-phenyl)-propionsäure

Zu 7,84 g 3-{4-(2-(5-Brom-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-phenyl}-propanol (Fp: 48-50°C) in 100 ml Methylenchlorid gibt man eine Lösung von 2,0 g Natriumbichromat und 1,5 ml Schwefelsäure in 20 ml Wasser. Man läßt 6 Stunden bei Zimmertemperatur rühren,

trennt die Phasen, entsäuert die organische Schicht und engt sie nach dem Trocknen ein. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,44 g  $\hat{=}$  67 %. Fp: 120-121°C.

#### Beispiel 5

##### $\gamma$ -(4-/2-(4-Methyl-indol-2-carboxamido)-äthyl 7-phenyl>-butter-säure

7,56 g  $\gamma$ -Oxo- $\gamma$ -(4-/2-(4-Methyl-indol-2-carboxamido)-äthyl 7-phenyl)-buttersäure (Fp: 210-212°C) werden in 50 ml Eisessig unter Zusatz von 0,5 g Palladium/Kohle und 0,5 ml Perchlorsäure bei 1 at Wasserstoff und 40°C hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird filtriert, die Lösung zur Hälfte eingeeengt und unter Kühlung mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrmals mit Äther, engt die organische Phase ein und kristallisiert den Rückstand aus Toluol um.

Ausbeute: 3,42 g  $\hat{=}$  47 %. Fp: 132-134°C.

#### Beispiel 6

##### 4-/2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-zimtsäure

Zu 11,5 g Malonsäure in 100 ml absolutem Pyridin gibt man 31,75 g 4-/2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-benzaldehyd (Fp: 115-116°C) und 1 ml Piperidin. Man erwärmt die Reaktionsmischung so lange auf dem Wasserbad, bis die Kohlendioxid-Entwicklung beendet ist. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis/konzentrierte Salzsäure und saugt den Niederschlag ab. Anschließend wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 23,4 g  $\hat{=}$  65 %. Fp: 197-198°C.

./.

Beispiel 7

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl 7- $\alpha$ -methyl-zimtsäure

3,175 g 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-benzaldehyd (Fp: 115-116°C), 1,3 g Propionsäureanhydrid und 0,96 g Natriumpropionat läßt man 30 Stunden bei 130-135°C miteinander reagieren. Dann versetzt man mit 2n Natronlauge, extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid, behandelt die wässrige Phase mit Aktivkohle und säuert an. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,61 g  $\hat{=}$  45 %. Fp: 188-191°C.

Beispiel 8

3-(4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl 7-phenyl)-buttersäure

Eine Mischung von 16,1 g 1-{4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl 7-phenyl}-äthanol (öliges Produkt, dargestellt durch Reduktion des 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl 7-acetophenons (Fp: 99-100°C)) und 14,1 g 1,1-Dichloräthylen wird bei 5°C innerhalb von 2 Stunden zu 9,7 ml 90 %iger Schwefelsäure getropft. Dann gießt man auf Eis, äthert aus, extrahiert die organische Phase mit 2n Natronlauge und säuert die wässrige Phase mit konzentrierter Salzsäure an. Das ölige Produkt wird aus Soda/Salzsäure umgefällt und dann in Essigester aufgenommen. Die filtrierte Lösung wird eingeengt und der Rückstand mit Äther und Wasser zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 3,08 g  $\hat{=}$  17 %. Fp: 125-127°C.

Beispiel 9

8-[4-(2-Benzamidoäthyl)-phenyl]-propionsäure

2,8 g 4-(2-Benzamidoäthyl)-propiophenon (Fp: 127-128°C) werden mit 0,5 g Schwefel und 3,5 g Morpholin innerhalb von 1 Stunde auf 100°C erhitzt und dann 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man läßt etwas



abkuehlen, versetzt mit Aethanol, filtriert, kuehlt das Filtrat gut und saugt ab. Man erhaelt 3,2 g des Thiomorpholids der  $\beta$ -[4-(2-Benzamidoethyl)-phenyl]-propionsaeure (Fp: 165-168°C).

2 g dieses Thiomorpholids erhitzt man mit einer Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxid in 10 ml Äthanol 3 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Einengen verdünnt man mit Wasser, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und säuert mit konzentrierter Salzsäure an. Das abgesaugte und aus Isopropanol umkristallisierte Endprodukt hat einen Schmelzpunkt von 164-165°C.

B e i s p i e l 10

$\beta$ -[4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-phenyl]-propionsäure

7,19 g 4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-zimtsäure werden in Methanol unter Verwendung von 1 g Palladium/Bariumsulfat bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff/Mol eingesetzter Substanz wird die Hydrierung unterbrochen, die Lösung filtriert, eingeengt und der Rückstand aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 6,14 g  $\hat{=}$  85 %. Fp: 118-120°C.

B e i s p i e l 11

Salz der  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsaeure mit Phenäethylbiguanid

1,8 g  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsaeure loest man in 30 ml Methanol, gibt eine Loesung von 0,12 g Natrium in 5 ml Methanol zu und engt im Vakuum ein. Den Rueckstand loest man in 30 ml Aethanol, versetzt mit 1,15 g Phenäethylbiguanid-hydrochlorid, kocht 5 Stunden unter Rueckfluß, saugt heiß ab und engt das Filtrat ein. Der Rueckstand wird in Isopropanol aufgenommen und mit Aether wieder ausgefaellt. Diesen Vorgang wiederholt man viermal. Dann liegt das gewünschte Salz in fester Form mit einem Schmelzpunkt von 160-162°C vor.

Beispiel 12

$\beta$ -<4-[2-(5-Methoxy-chinolin-8-carboxamido)-aethyl]-phenyl>-propion-  
saeure-hydrochlorid

Zu 4,2 g 5-Methoxy-chinolin-8-carbonsaeure und 5,35 g  $\beta$ -[4-(2-Amino-aethyl)-phenyl]-propionsaeureaethylester-hydrochlorid in Methylenchlorid gibt man bei -15°C unter Ruehren 2,1 ml Phosphoroxychlorid und 8,9 ml Triaethylamin. Man laeßt 30 Minuten bei -15°C und 2 Stunden bei +20°C nachruehren, versetzt mit Wasser, schuetzelt die organische Phase mit verduennter Natronlauge aus und engt die Methylenchloridphase nach dem Neutralisieren voellig ein. Der so anfallende oelige Aethylester wird mit 50 ml Aethanol/50 ml 2 n Natronlauge 1 Stunde bei 80°C verseift. Man zieht den Alkohol am Rotavapor ab, extrahiert die waessrige Loesung mit Methylenchlorid und saeuert sie an. Das ausgefallene Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,9 g = 34 %

Fp: 222-225°C

In analoger Weise erhaelt man durch Umsetzung des  $\beta$ -[4-(2-Aminoethyl)-phenyl]-propionsaeureaethylester-hydrochlorids mit den entsprechenden Carbonsaeuren die folgenden Verbindungen:

- a)  $\beta$ -<4-[2-(2-N,N-Dimethylamino-benzamido)-aethyl]-phenyl>-propion-  
saeure-hydrochlorid

Fp: 206-208°C aus Aethanol

- b)  $\beta$ -<4-[2-(5-Methyl-pyrazin-2-carboxamido)-aethyl]-phenyl>-propion-  
saeure

Fp: 164-165°C aus Isopropanol

- c)  $\beta$ -<4-/2-(Fluorenyl-(9)-acetamido)-aethyl 7-phenyl>-propionsaeure  
Fp.: 218-219°C aus Essigester.

- d)  $\beta$ -[4-[2-(6-Brom-chinolin-8-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 212-214°C aus Äthanol/Äthylenchlorid
- e)  $\beta$ -[4-[2-(2-Methyl-chinolin-8-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 140-141°C aus Isopropanol
- f)  $\beta$ -[4-[2-(Chinolin-8-carboxamido)-äthyl 7-phenyl]-propionsäure-  
hydrochlorid  
Fp: 204-206°C aus Isopropanol  
(Die Verbindung enthält 1 Mol Kristallwasser).
- g)  $\beta$ -[4-[2-(5-Brom-2-methoxy-nicotinoylamino)-äthyl 7-phenyl]-  
propionsäure  
Fp: 124-125°C aus Isopropanol
- h)  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methyl-benzoxazol-7-carboxamido)-äthyl 7-  
phenyl]-propionsäure
- i)  $\beta$ -[4-[2-(Indol-7-carboxamido)-äthyl 7-phenyl]-propionsäure  
Fp: 107-109°C aus Toluol.
- j)  $\beta$ -[4-[2-(3,5-Di-tert. butyl-4-hydroxy-benzamido)-äthyl 7-  
phenyl]-propionsäure  
Fp.: 187-191°C aus Essigester.
- k)  $\beta$ -[4-[2-[3-(3,5-Di-tert. butyl-4-hydroxy-phenyl)-propionamido 7-  
äthyl]-phenyl]-propionsäure (Natriumsalz)  
Fp.: 265-268°C.

B e i s p i e l 13

$\beta$ -[4-[2-(5-Methyl-pyrazol-3-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

Zu einer Lösung von 1,12 g 5-Methyl-pyrazol-3-carbonsäure in 25 ml abs. Tetrahydrofuran gibt man bei -10°C 1,27 ml Triäthylamin und 0,85 ml Chlorameisensäureäthylester. Nach 15 Minuten gibt man noch

35

2604560

einmal 1,27 ml Triäthylamin und dann 2,57 g  $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorid zu, läßt 1 Stunde bei +20°C rühren, saugt ab, engt das Filtrat ein und nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf. Nach dem Extrahieren mit 2 n Salzsäure, 2 n Natronlauge und Neutralisieren trocknet man und engt ein. Der so anfallende Rohester wird mit 0,6 g Ätznatron in 30 ml Äthanol 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man das ausgefallene Natriumsalz ab, löst es in Wasser und säuert vorsichtig an. Der ausgefallene Niederschlag wird aus 20 %igem Äthanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 22 % , Fp. 202-205°C.

B e i s p i e l 14

N- $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionyl]-p-amino-benzoesäure

Zu 7,22 g  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure in 100 ml Methylenchlorid gibt man bei -10°C 2,2 g Triäthylamin und 2,6 g Chlorameisensäuretriäthylester. Nach 30 Minuten tropft man bei dieser Temperatur eine Lösung von 3,7 g p-Aminobenzoesäureäthylester in 40 ml Methylenchlorid zu, erhitzt 5 Stunden auf 40°C, extrahiert dann mit 2 n Salzsäure, 2 n Natronlauge und Wasser, trocknet die organische Phase und engt ein. Der so ausgefallene Äthylester (Fp: 158-162°C) wird mit 50 ml Äthanol/50 ml 1 n Natronlauge 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, das Äthanol abgezogen und die wässrige Lösung nach Extraktion mit Methylenchlorid angesäuert. Den Niederschlag saugt man ab und kristallisiert ihn aus Isopropanol um.

Ausbeute: 3,5 g (40 % d.Theorie)

Fp: 216-220°C

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure

mit Anthranilsäure-äthylester die

a) N- $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionyl]-anthranilsäure

Fp: 163-165°C aus Isopropanol

709832/0997

mit Phenylalaninäthylester das

b) N- $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionyl]-phenylalanin

Fp: 152-154°C aus Isopropanol

mit  $\beta$ -Alaninäthylester das

c) N- $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionyl]- $\beta$ -alanin

Fp: 127-130°C aus Isopropanol

### Beispiel 15

N-[4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-cinnamoyl]-p-amino-benzoesäure

4,5 g 4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-zimtsäure und 2 g p-Aminobenzoesäureäthylester löst man in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran. Bei 20°C setzt man erst 1 ml Phosphoroxychlorid und dann 3 ml Triäthylamin zu. Nach 4 Stunden saugt man ab, engt das Filtrat völlig ein, versetzt den Rückstand mit 2 n Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Die organische Phase wird mit 2 n Salzsäure ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt. Den so anfallenden Äthylester (Fp: 118-120°C) verseift man bei Zimmertemperatur mit 30 ml Äthanol/10 ml 2 n Natronlauge. Nach 24 Stunden saugt man das ausgefallene Natriumsalz ab, wäscht gut mit Äthanol nach und löst es in wenig Wasser. Nach dem Ansäuern fällt die gewünschte Verbindung aus und wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,1 g (18 % d. Theorie)

Fp: 258-260°C

Die Substanz enthält 1 Mol Kristallwasser

Beispiel 16

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben, erhält man durch Umsetzung des  $\beta$ -[4-(2-Aminoäthyl)-phenyl]-propionsäureäthylester-hydrochlorids mit den entsprechenden Carbonsäurechloriden die folgenden Verbindungen:

- a)  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlor-2-( $\beta$ -methoxyäthoxy)-benzamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 99-101°C aus Isopropanol
- b)  $\beta$ -[4-[2-(2-Methoxy-naphthalin-1-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 124-125°C aus Isopropanol
- c)  $\beta$ -[4-[2-(5-Chlorindol-2-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 257-258°C aus Äthanol
- d)  $\beta$ -[4-[2-(Naphthalin-1-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 143-144°C aus Isopropanol
- e)  $\beta$ -[4-[2-(Naphthalin-2-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 187-188°C aus Äthanol/Wasser
- f)  $\beta$ -[4-[2-(3-Methoxy-naphthalin-2-carboxamido)-äthyl]-phenyl]-propionsäure  
Fp: 156-157°C aus Isopropanol

g)  $\beta$ -<4-[2-(2-Phenoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 124-125°C aus Isopropanol

h)  $\beta$ -<4-[2-(2-Allyloxy-5-methyl-benzamido)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 67-69°C aus Toluol

i)  $\beta$ -<4-[2-(3-Chlor-5-methyl-benzamido)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 158-160°C aus Isopropanol/Wasser

j)  $\beta$ -<4-[2-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-benzamido)-aethyl]-phenyl>-  
propionsaeure

Fp: 118-121°C aus Essigester

k)  $\beta$ -<4-[2-(4-Brom-2-methoxy-benzamido)-aethyl]-phenyl>-propionsaeure

Fp: 108-111°C aus Essigester

l)  $\beta$ -<4-[2-(5-Chlor-2-methyl-benzo[b]furoyl-(7)-amino)-aethyl]-phenyl>-  
propionsaeure

Fp: 143-145°C aus Toluol

m)  $\beta$ -<4-[2-(Chinolin-2-carboxamido)-äthyl]-phenyl>-propionsäure

Fp: 135-137°C (umgefaellt)

n)  $\beta$ -<4-[2-(5-Chlor-2-(4-methoxy-phenoxy)-benzamido)-äthyl]-phenyl>-propionsäure

Fp: 199-201°C aus Aethanol

o)  $\beta$ -<4-[2-(5-Methylisoxazol-3-carboxamido)-äthyl]-phenyl>-propionsäure

Fp: 164-167°C aus Aethanol

p)  $\beta$ -<4-/2-(2-Äthoxy-5-methyl-benzamido)-äthyl 7-phenyl>-propionsäure

Fp: 82-83°C aus Xylol

# Beispiel 17

$\beta$ -{4-/2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-phenyl}-propionsäuremethylester

3.62 g der  $\beta$ -<4-/2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl 7-phenyl>-propionsäure (Herstellung vgl. Beispiel 1f) löst man in 30 ml Methanol, leitet Salzsäure ein und läßt 10 Stunden unter Rückfluß kochen. Dann wird eingengt, der Rückstand mit 2n Natronlauge versetzt, mit Äther extrahiert und die ätherische Phase nach dem Trocknen eingengt.

Ausbeute: 2.2 g = 58 %

Fp: 58-61°C.

./.



Beispiel 18

In analoger Weise wie im Beispiel 2 beschrieben erhält man durch Umsetzung von

- a)  $\beta$ -(4-Amino-phenyl)-propionsäure mit 2-Äthoxy-5-chlor-benzoylchlorid  
 $\beta$ -/4-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-phenyl 7-propionsäure  
Fp: 182°C aus Äthanol.
- b)  $\beta$ -(4-Amino-phenyl)-propionsäure mit  
2-Methoxy-5-methyl-benzoylchlorid  
 $\beta$ -/4-(2-Methoxy-5-methyl-benzamido)-phenyl 7-propionsäure  
Fp. 164°C aus Äthanol.
- c) 4-Amino-zimtsäure mit 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid  
4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-zimtsäure  
Fp. 285°C aus Äthanol/Dimethylformamid
- d) 4-Amino-zimtsäure mit 2-Methoxy-5-methyl-benzoylchlorid  
4-(2-Methoxy-5-methyl-benzamido)-zimtsäure  
Fp. 227°C aus Äthanol/Dimethylformamid
- e) 4-Amino-zimtsäure mit 2-Äthoxy-5-chlor-benzoylchlorid  
4-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-zimtsäure  
Fp. 278-280°C aus Äthanol/Dimethylformamid

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**